

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 86101741.6

51 Int. Cl.⁴: **A 61 K 9/20**

22 Anmeldetag: 12.02.86

30 Priorität: 16.02.85 DE 3505433

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.08.86 Patentblatt 86/35

64 Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB IT LI NL

71 Anmelder: BASF Aktiengesellschaft
Carl-Bosch-Strasse 38
D-6700 Ludwigshafen(DE)

72 Erfinder: Lang, Siegfried, Dr.
Thomas-Mann-Strasse 22
D-6700 Ludwigshafen(DE)

54 Direkttablettierhilfsmittel.

57 Direkttablettierhilfsmittel, bestehend im wesentlichen aus

A) 88 bis 96 Gew. -% eines pulverförmigen für die Herstellung von Tabletten üblichen Trägers aus Lactose oder Lactose zusammen mit höchstens gleichen Mengen anderer Trägerstoffe,

B) 2 bis 6 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 20 bis 40,

C) 2 bis 10 Gew.-% vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon, wobei sich alle Prozentangaben auf das Direkttablettierhilfsmittel beziehen, und erhalten durch Sprühtrocknung, Sprühgranulierung oder Feuchtgranulierung.

Die erfindungsgemäßen Direkttablettierhilfsmittel zeichnen sich durch gute Fließfähigkeit und gute Komprimierbarkeit bei niedrigem Druck aus, die mit ihrer Hilfe hergestellten Tabletten durch ausgezeichnete Zerfallseigenschaften bei hoher Härte und geringem Abrieb.

Direkttablettierhilfsmittel

Die Erfindung betrifft ein Direkttablettierhilfsmittel auf Basis von pulverförmiger Lactose in inniger Vermischung mit einem Bindemittel, vorzugsweise Polyvinylpyrrolidon, und einem Tablettensprengmittel, vorzugsweise vernetztem unlöslichem Polyvinylpyrrolidon.

Die Verwendung von zahlreichen Trägermaterialien, wie mikrokristalliner Cellulose, Cellulose, Di-calciumphosphat, Sorbit und insbesondere Lactose, ist in der pharmazeutischen Industrie bei der Tablettenherstellung weithin üblich.

Die verwendeten Trägermaterialien sollen zahlreiche zum Teil gegenläufige Anforderungen erfüllen, wie gute Fließfähigkeit, gute Komprimierbarkeit bei geringem Druck, hohe Härte und Abriebsfestigkeit und ferner gute Zerfallsneigung nach Einnahme.

Diese Anforderungen werden von handelsüblichen Tablettierhilfsmitteln nur mehr oder weniger gut erfüllt. Deshalb arbeitet man bei der Tablettenherstellung weitere Hilfsstoffe ein, wie Gleitmittel, Bindemittel und Sprengmittel für den Zerfall der Tablette bei Berührung mit Magensaft.

Insbesondere im Falle der Verwendung von Lactose als Tablettierhilfsmittel gehen manche Verwender so vor, daß sie pulverförmige Lactose mit dem zu verabreichenden Wirkstoff, gegebenenfalls zusammen mit dem Sprengmittel, z.B. vernetztem Polyvinylpyrrolidon mischen, auf die Mischung eine wäßrige Lösung eines Bindemittels, z.B. Polyvinylpyrrolidon aufsprühen, das so erhaltene feuchte Pulver trocknen und nach Zugabe von Gleitmittel dann zu Tabletten verpressen.

Auch diese Methodik, die schon sehr gute Ergebnisse zeigt, befriedigt hinsichtlich aller genannten Anforderungen noch nicht vollständig. Außerdem ist die beschriebene Arbeitsweise umständlich und arbeitsintensiv und erfordert die Verwendung von organischen Lösungsmitteln bei wasserempfindlichen Wirkstoffen.

Es bestand daher die Aufgabe, ein Tablettierhilfsmittel vorzuschlagen, das neben der Erfüllung der genannten Anforderungen es erlaubt, nach Mischen mit dem Wirkstoff direkt Tabletten herzustellen und das ferner erlaubt, den Anteil an Tablettierhilfsmittel zu verringern.

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß mit einem Direkttablettierhilfsmittel (d.h. einem von Wirkstoffen freien Hilfsmittel) gelöst, das besteht in inniger Vermischung aus im wesentlichen (d.h. daß das Direkttablettier-

mittel nur geringe Mengen z.B. bis zu 5 Gew.-% gegebenenfalls weitere Stoffe enthält)

A) 88 bis 96 Gew.-%, vorzugsweise 90 bis 94 Gew.-%, eines pulverförmigen
5 für die Herstellung von Tabletten üblichen Trägers aus Lactose oder Lactose zusammen mit höchstens gleichen Mengen anderer Trägerstoffe,

B) 2 bis 6 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 5 Gew.-%, eines Bindemittels ausgewählt aus Hydroxipropylmethylcellulose, Hydroxipropylcellulose,
10 Gelatine und bevorzugt Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 20 bis 40.

C) 2 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 3 bis 6 Gew.-%, eines Tablettensprengmittels, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus vernetzter Carboxy-
15 methylcellulose, vernetzter Carboxymethylstärke, Formaldehyd-Casein und vorzugsweise vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon, wobei sich alle Prozentangaben auf das Direkttablettierhilfsmittel beziehen.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird als Träger
20 allein Lactose, z.B. Lactose EP (EP = Europ. Pharmacopoe) Monohydrat mit einer Korngröße kleiner 600 μ , als Trägermaterial verwendet. Man kann jedoch auch z.B. Mischungen aus Lactose und Mannit oder aus Lactose und Calciumphosphat verwenden.

25 Als Bindemittel B) kommt Hydroxipropylmethylcellulose, wie sie unter dem Handelsnamen PHARMACOAT® der Firma Shinetsu, Japan, Typ A, USP XXI oder METHOCEL® der Firma Dow Chemical, Typ B erhältlich sind, Hydroxipropylcellulose z.B. KLUCEL® LF der Firma Hercules, U.S.A., Gelatine NF XVI und vorzugsweise Polyvinylpyrrolidon vom K-Wert 20 bis 40, vorzugsweise
30 K-Wert 28 bis 32, in Betracht, letzteres wird z.B. in R. Vieweg, M. Reiher, & H. Scheurlen, Kunststoff-Handbuch, 1971, Band 11, S. 558, Munich: Hanser oder Ullmann, 4. Auflage, Band 19, S. 385-386 beschrieben. Zur Definition des K-Wertes wird auf die Povidone-Monographie USP XXI, 1985 verwiesen. Deshalb wird hiermit auf diese Literaturstellen Bezug
35 genommen.

Das Tablettensprengmittel C) ist ausgewählt aus vernetzter Carboxylmethylstärke-Natrium, erhältlich als PRIMOJEL® der Firma Scholten, NL oder EXPLOTAB® der Firma Mendell, U.S.A. (vgl. a. R.F. Shangraw, Drug,
40 Gosm. Ind. 122, No. 68 und 123 No. 1, 34 (1978)), vernetzter Carboxymethylcellulose z.B. Carboxymethylcellulose Natrium USP XXI (Cros-carmellose Sodium) erhältlich als NYMZEL® ZSB 16 der Firma Nyma, Holland oder Carboxy-AC-DI-SOL® NF XVI der Firma FMC, U.S.A., Formaldehyd-Casein

z.B. erhältlich als ESMA-SPRENG der Firma Edelfettwerke Schlüter, Bundesrepublik Deutschland (vgl. a. B. Selmeczi, M. Liptate (Sci. Pharm. 37, 284 (1969) C.A. 72, Nr. 16-82941) und vorzugsweise vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon. Die Eigenschaften und die Herstellung von

5 vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon, das heißt einem nicht mehr wasserlöslichen, sondern nur noch wasserquellbaren Produkt, auch Crospovidone genannt, sind in der DE-OS 22 55 263 der BASF Aktiengesellschaft (1974); bei H.F. Kauffmann & J.W. Breitenbach, Angew. Makromol. Chem., 1975, 45, 167-75; J.W. Breitenbach, Proceedings of 1967 IUPAC Symposium

10 on Macromolecular Chemistry in Budapest, pp. 529-44, und J.W. Breitenbach, H.F. Kauffmann & G. Zwilling, Makromol. Chem., 1976, 177, 2787-92, eingehend beschrieben, so daß nur auf diese Literaturstellen Bezug genommen wird.

15 Bezüglich der physikalisch-chemischen Eigenschaften wird auf USP-Monographie verwiesen. Wesentliche Kriterien sind die Hydratationskapazität von 4-7 (S. Kornblum & S. Stoopak, J. Pharm. Sci., 1973, 62 S. 43-49) und folgende Kornverteilung:

20 max. 1 % > 250 μ
mind. 30 % > 50 μ .

Die Herstellung der erfindungsgemäßen innigen Mischungen aus den Komponenten A), B) und C) erfolgt nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch

25 Sprühgranulierung, Feuchtgranulierung oder vorzugsweise durch Sprühtrocknung.

Im Falle der Sprühgranulierung geht man z.B. so vor, daß man eine Mischung aus Lactose und der Komponente C) vorlegt und im Wirbelbett bei

30 leicht erhöhter Temperatur, z.B. 40 bis 60°C, mit einer Lösung der Komponente B) besprüht und ein getrocknetes Produkt gewinnt.

Zur Feuchtgranulierung mischt man beispielsweise die pulverförmige Lactose mit der Komponente C) in einem geeigneten Mischer vor, gießt die

35 Lösung der Komponente B) unter weiterem Rühren zu und trocknet das Feuchtgut, nachdem man es durch ein Sieb passiert hat.

Die Sprühtrocknung wird in der Regel so ausgeführt, daß man eine wäßrige Suspension mit gelösten Anteilen aus pulverförmiger Lactose, der Komponente B und der Komponente C in einer geeigneten Sprühvorrichtung im

40 Gegen- oder Gleichstrom zur Trockenluft bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei bis zu 120°C Eintrittstemperatur der Trockenluft, versprüht.

Mit den genannten Verfahren, insbesondere der Sprühtrocknung, und ausgehend von feingepulverter Lactose, stellt man zweckmäßig ein Pulver mit einer engen Kornverteilung von z.B. ca. 50 bis 500 μ und mit 60 bis 70 % Anteilen zwischen 100 bis 250 μ her.

5

Die erhaltenen erfindungsgemäßen Mischungen haben ausgezeichnete Tablettiereigenschaften und zeichnen sich gegenüber bekannten Direkttablettierhilfsstoffen, insbesondere durch folgende Vorteile aus:

- 10 Gute Fließfähigkeit, gute Komprimierbarkeit bei niedrigem Druck, ausgezeichnete Zerfallseigenschaften bei hoher Härte und geringem Abrieb der Tabletten.

- Gegenüber der bekannten Technik der Mischung von Lactose mit einem Wirkstoff und vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon, Aufsprühen von Polyvinylpyrrolidon-Lösung, Trocknen und Tablettieren, war es überraschend, daß die Vorabherstellung des erfindungsgemäßen innigen Gemisches mit nachträglicher Einmischung des Wirkstoffs und Direktverpressung außer dem Vorteil der Einsparung von Herstellungsschritten beim Tablettenherstellen Vorteile im Eigenschaftsprofil bezüglich Möglichkeit der Einsparung von Träger wegen besserer Bindewirkung, besseren Zerfall der Tablette, und leichtere Verarbeitung beim Preßvorgang bewirkte.

- In den folgenden Beispielen wird die Herstellung der erfindungsgemäßen Mischungen sowie die Herstellung von Tabletten im Vergleich zu anderen Direkttablettierhilfsmitteln sowie im Vergleich zu der Tablettierung ausgehend von Lactose unter späterem Zusatz von Polyvinylpyrrolidon und vernetztem Polyvinylpyrrolidon beschrieben.

30 Beispiele

- | | | | |
|----|----|--|-----------|
| 35 | 1) | Lactose-Monohydrat EP Korngröße <600 μ | 100 Teile |
| | | Crospovidone | 10 Teile |
| | | Polyvinylpyrrolidon K30 (Povidone) | 3 Teile |
| 40 | 2) | Lactose (wie 1) | 160 Teile |
| | | Calciumhydrogenphosphat | 30 Teile |
| | | Povidone K30 | 6 Teile |
| | | Crospovidone | 10 Teile |
| 40 | 3) | Lactose (wie 1) | 90 Teile |
| | | Crospovidone | 5 Teile |
| | | Povidone K30 | 5 Teile |

	4)	Lactose (wie 1)	93,5 Teile
		Crospovidone	3,5 Teile
		Povidone K30	3,0 Teile
5	5)	Lactose (wie 1)	93,5 Teile
		Povidone K30	3,0 Teile
		Formaldehyd-Casein	3,5 Teile
10	6)	Lactose (wie 1)	93,5 Teile
		Povidone K30	3,0 Teile
		Carboxymethylcellulose-Natrium	3,5 Teile
15	7)	Lactose (wie 1)	93,5 Teile
		Povidone K30	3,0 Teile
		Croscarmellose Sodium	3,5 Teile
20	8)	Lactose (wie 1)	93,5 Teile
		Povidone K30	3,0 Teile
		Carboxymethylstärke-Natrium	3,5 Teile
25	9)	Lactose (wie 1)	93,5 Teile
		Gelatine	3,0 Teile
		Crospovidone	3,5 Teile
30	10)	Lactose (wie 1)	93,5 Teile
		Hydroxypropylmethylcellulose	3,0 Teile
		Crospovidone Typ A	3,5 Teile
35	11)	Lactose (wie 1)	93,5 Teile
		Hydroxypropylmethylcellulose	3,0 Teile
		Crospovidone Typ B	3,5 Teile

Die vorgenannten Mischungen lassen sich durch folgende Arbeitsweisen in tablettierbare Mischungen überführen.

35

- a) Die Lactose wird zusammen mit dem Bindemittel in ca. gleichen Mengen Wasser gelöst bzw. suspendiert. Zur Suspension wird das Tabletten-sprengmittel hinzugefügt. Die so zubereitete Suspension gibt man durch eine Korundscheibenmühle und versprüht sie anschließend in der

40

Wirbelschicht.

Sprühbedingungen:

Zuluft 40 - 80°C
Düse 0,8 mm
5 Sprühdruck 2 - 3 bar.

- b) Die Lactose wird mit dem Tablettensprengmittel als trockene Mischung im Wirbelschichtgranulator vorgelegt und in der Wirbelschicht mit dem Bindemittel gelöst in der 10-fachen Menge Wasser, sprühgranuliert.
- 10
- c) Die Lactose wird mit dem Tablettensprengmittel gemischt (z.B. in einem Diosua-Mischer); dazu wird eine Lösung des Tablettensprengmittels in der 3-fachen Menge Wasser gegossen, das Gemisch 5 Minuten innig durchgemischt, die erhaltene Mischung durch ein 0,8 mm Sieb passiert, bei 40°C getrocknet und danach erneut durch ein 0,5 mm Sieb gesiebt.
- 15

Mit den genannten Methoden erhält man Direkttablettierhilfsmittel mit einer Fließfähigkeit im Fordbecher bei Öffnung 5 von weniger als 50 Sekunden und folgender Kornverteilung:

20

- max. 5 % < 50 µ
max. 70 % < 200 µ
25 mind. 95 % < 400 µ
max. 1 % > 500 µ.

Tablettierungsbeispiele

- 30 A) Mischung 4 nach Methode b): 99,5 Teile
Gleitmittel 0,5 Teile

Die Komponenten werden 5 Minuten gemischt und dann auf einen Rundläufer zu Tabletten mit 500 mg Gewicht,

35

12 mm Durchmesser
biplan bei mittlerem Preßdruck

- verarbeitet. Man erhält Tabletten mit einer Härte von 100 N und einer Zerfallsgeschwindigkeit von 2 - 3 min.
- 40

Führt man diese Probe mit den Beispielen 5 bis 10 durch, erhält man folgende Ergebnisse:

	<u>Mischung des Beispiels</u>	<u>Härte</u>	<u>Zerfallsgeschwindigkeit</u>
--	-------------------------------	--------------	--------------------------------

5	5	65 N	4 Minuten
	6	67 N	3 Minuten
	7	54 N	2-3 Minuten
	8	57 N	3-4 Minuten
	9	58 N	3-4 Minuten
	10	36 N	4 Minuten
10	11	44 N	15 Minuten

10	B) Paracetamol	30	Teile
	Mischung 4, Methode b)	70	Teile
	Magnesiumstearat	0,5	Teile

15 Verarbeitung wie in Beispiel A angegeben:

Härte 70 N
Zerfall 1 min.

20	C) Phenacetin	30	Teile
	Mischung 4, Methode b)	70	Teile
	Magnesiumstearat	0,5	Teile

Verarbeitung wie in Beispiel A angegeben:

25 Härte 110 N
Zerfall 5 min.

30	D) Mischung 4, Methode b)	100	Teile
	Ascorbinsäure Pulver	50	Teile
	Magnesiumstearat	1	Teil

Verarbeitung wie in Beispiel A angegeben:

35 Härte 80 N
Zerfall 2 min.

40

Patentansprüche

1. Direkttablettierhilfsmittel, bestehend im wesentlichen aus
- 5 A) 88 bis 96 Gew.-% eines pulverförmigen für die Herstellung von Tabletten üblichen Trägers aus Lactose oder Lactose zusammen mit höchstens gleichen Mengen anderer Trägerstoffe,
- 10 B) 2 bis 6 Gew.-% eines Bindemittels ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 20 bis 40, Hydroxipropylmethylcellulose, Hydroxipropylcellulose und Gelatine,
- 15 C) 2 bis 10 Gew.-% eines Tablettensprengmittels ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon, vernetzter Carboxymethylcellulose, vernetzter Carboxymethylstärke und Formaldehyd-Casein, wobei sich alle Prozentangaben auf das Direkttablettierhilfsmittel beziehen.
2. Direkttablettierhilfsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß das Bindemittel B Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 20 bis 40 ist.
- 20 3. Direkttablettierhilfsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß das Tablettensprengmittel C vernetztes unlösliches Polyvinylpyrrolidon ist.
- 25 4. Direkttablettierhilfsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß es B) 2 bis 5 % Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 20 bis 40 und C) 3 bis 6 % vernetztes unlösliches Polyvinylpyrrolidon enthält.
- 30 5. Direkttablettierhilfsmittel gemäß Anspruch 1, wie es durch Sprühtrocknung, Sprühgranulierung oder Feuchtgranulierung erhältlich ist.
6. Direkttablettierhilfsmittel gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Kornverteilung von etwa 50 bis 500 μ .

35

40

THIS PAGE BLANK (USPTO)